ОСОБЕННОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

А.С. Аметов, Е.В. Карпова

Кафедра эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии РМАПО, Москва

Рассматриваются возможности применения комбинированного препарата Авандамет (росиглитазон + метформин) у больных сахарным диабетом типа 2 (СД2). Обсуждаются патогенез СД2 и проблемы инсулинорезистентности, принципы рациональной терапии этого заболевания; представлены данные клинических исследований Авандамета. Показано, что препарат Авандамет (низкодозовая фиксированная комбинация) является высокоэффективным средством терапии второй линии медикаментозного лечения СД2 у больных с недостаточной эффективностью монотерапии метформином в максимально переносимой дозе. Главными преимуществами применения Авандамета у пациентов с СД2 являются комплексное воздействие на ведущее звено патогенеза СД2 – инсулинорезистентность, повышение качества жизни больных и их приверженности проводимому лечению.

В последние десятилетия сахарный диабет (СД) приобрел эпидемический характер распространения в популяции. Если в настоящее время численность больных СД в мире составляет около 200 млн человек, то к 2025 г., согласно предположениям ученых, эта цифра достигнет не менее 380 млн, из которых более 90 % будет приходиться на СД типа 2 (СД2) [1]. При этом уже сейчас количество больных СД ежегодно увеличивается на 6–7 %. Мировые тенденции роста заболеваемости СД прослеживаются и в России. По мнению экспертов ВОЗ (King H.), к 2025 г. в РФ ожидается увеличение численности больных СД до 12 млн человек. Важно отметить, что распространенность этого заболевания, регистрируемая по статистике обращений, не отражает реальной ситуации и фактическое число больных СД в 2–3 раза превышает официальные показатели. Именно поэтому во всем мире особое внимание уделяется разработке новых методов лечения этого тяжелого недуга, влияющих на основные звенья патогенеза СД.

Патогенез СД2 и проблемы инсулинорезистентности

В научных кругах хорошо известна концепция развития СД2, основанная на наличии двух фундаментальных патофизиологических дефектов:

- инсулинорезистентности (ИР) на уровне как периферических тканей (мышечной, жировой), так и печени;
- нарушении функции β-клеток поджелудочной железы.

Не вызывает сомнений и то, что не бывает СД2 лишь с дефицитом секреции инсулина или только с ИР. Важно отметить, что оба эти феномена взаимообусловливают и отягощают друг друга, опережая манифестацию заболевания на многие годы [2, 3]. В связи с этим уместно привести высказывание Erol Cerasi (2000): “речь идет о настолько гетерогенном заболевании, что любители практически всех теорий и взглядов могут получить удовлетворение при рассмотрении механизмов развития сахарного диабета типа 2 у своих больных”.

Однако сегодня именно ИР рассматривается как ведущее нарушение в патогенезе СД2, предшествующее дисфункции β-клеток поджелудочной железы, которая обусловлена длительной компенсаторной гиперинсулинемией, а также феноменом липотоксичности. Замыкает т. н. порочный круг гипергликемия, вызывающая снижение чувствительности β-клеток к действию глюкозы и инсулина, что в свою очередь еще больше усиливает выраженность секреторного дефекта β-клеток (феномен “глюкозотоксичности”) [4–7].

Согласно определению, ИР – это нарушение биологического ответа инсулинчувствительных тканей организма на воздействие эндо- или экзогенного инсулина при достаточной его концентрации в крови. Нарушение чувствительности тканей к инсулину является генетически обусловленным дефектом. В развитии ИР могут играть роль различные мутации генов субстрата инсулинового рецептора (СИР), гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы, β_3-адренорецепторов, фактора некроза опухоли α (ФНО-α), а также молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина (в частности, увеличение экспрессии ингибитора тирозинкиназы инсулинового рецептора в мышечной ткани, снижение концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы, например GLUT-4) [8, 9].

Биологическое действие инсулина состоит в регуляции метаболизма углеводов, жиров и белков, а также митогенных процессов (синтез ДНК, рост и дифференцировка тканей, транскрипция различных генов). Таким образом, ИР – это не только нарушения в метаболизме глюкозы, а еще и нарушения обмена белков, жиров, функции эндотелия, экспрессии генов и др.

Рассматривая вопросы ИР, необходимо отметить, что свое биологическое действие на уровне клетки инсулин осуществляет посредством связи со специфическим инсулиновым рецептором, который представляет собой белок, состоящий из 2 α- и 2 β-субъединиц. Альфа-субъединица располагается на наружной поверхности клеточной мембраны и обеспечивает связь с инсулином, а трансмембранно расположенная β-субъединица обладает тирозинкиназной активностью. При связывании инсулина с α-субъединицей рецептора его β-субъединица активи-

руется – проявляется способность тирозинкиназы фосфорилировать внутриклеточные СИР. В настоящее время хорошо изучены СИР-1, СИР-2, а также белки семейства STAT (signal transducer and activator of transcription). Фосфорилирование СИР ведет к плейотропной реакции клетки на действие инсулина. При посредничестве СИР-1 инсулин активирует один из ведущих ферментов, участвующих в передаче инсулинового сигнала: фосфатидилинозитол-3-киназу (ФИК), что приводит к усилению транслокации глюкозных транспортеров, в первую очередь GLUT-4, обеспечивающего трансмембранный перенос глюкозы в мышечные и жировые клетки [9–10]. Ингибиция ФИК подавляет и базальное, и стимулированное инсулином поглощение глюкозы, а следовательно, транслокацию GLUT-4 к мембране [10, 11].

К сожалению, механизмы, лежащие в основе ИР, окончательно не выяснены. Однако, основываясь на результатах изучения процессов взаимодействия инсулина с клетками-мишенями, можно выделить три группы механизмов, отвечающих за развитие ИР: дорецепторные, рецепторные и пострецепторные [12–14].

Дорецепторные нарушения возникают за счет мутации кодирующего гена [15]. ИР, развивающаяся на рецепторном уровне, обусловлена уменьшением мест связывания на поверхности клетки или снижением их сродства к инсулину, что в свою очередь связано с влиянием внешних факторов или с генетическими нарушениями. Но чаще всего ИР вызвана дефектами передачи инсулинового сигнала на пострецепторном уровне, обусловленными структурно-функциональными нарушениями со стороны белков, вовлеченных в детерминацию сигнальных процессов [16].

Хорошо известно, что ИР при СД2 развивается на уровне мышечной, жировой и печеночной тканей. Поскольку 75 % глюкозы утилизируется скелетной мускулатурой, наиболее частой причиной ИР является нарушение инсулин-стимулированного захвата глюкозы скелетными мышцами [17]. ИР мышечной ткани является наиболее ранним патологическим дефектом, который проявляется снижением транспорта глюкозы и гликогеногенеза в миоцитах [18, 19].

Снижение концентрации инсулина в печени характеризуется ослаблением его ингибирующего влияния на процессы глюконеогенеза, снижением синтеза гликогена, активацией процессов гликогенолиза, что в итоге приводит к повышению продукции глюкозы печенью [19, 20].

Другим звеном, играющим значительную роль в развитии гипергликемии, является резистентность жировой ткани к действию инсулина, а именно резистентность к его антилиполитическому эффекту. В результате неконтролируемого окисления липидов происходит высвобождение большого количества свободных жирных кислот (СЖК), повышение уровня которых ведет к ингибированию процессов транспорта и фосфорилирования глюкозы и как следствие этого – к ослаблению окисления глюкозы и синтеза гликогена в мышцах [21, 22]. Избыток

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТОВ АВАНДИЯ® / АВАНДАМЕТ®
Пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препаратов Авандия и Авандамет перед назначением медикаментов.
АВАНДИЯ: Регистрационный номер: П № 013617/01-2003. **Авандамет: Регистрационный номер:** ЛСР 000079. **АВАНДИЯ / АВАНДАМЕТ: Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемические средства для перорального применения. **Международное непатентованное название: АВАНДИЯ:** росиглитазон. **АВАНДАМЕТ:** росиглитазон + метформин. **Лекарственная форма и состав: АВАНДИЯ:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 2 мг, 4 мг, 8 мг росиглитазона малеата. **АВАНДАМЕТ:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг/500 мг, 2 мг/500 мг, содержащие 1 мг или 2 мг росиглитазона и 500 мг метформина гидрохлорида соответственно. **Код АТХ: АВАНДИЯ:** A10BG. **АВАНДАМЕТ:** A10BD02. **Показания к применению. АВАНДИЯ:** Лечение сахарного диабета типа 2. В качестве монотерапии у пациентов, для которых лечение с помощью регулирования диеты и физических нагрузок является неэффективным, а также в комбинации с производными сульфонилмочевины, метформином. Для улучшения гликемического контроля росиглитазон можно применять также в комбинации с метформином и производным сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия). **АВАНДАМЕТ:** Сахарный диабет типа 2 при неэффективности диеты или монотерапии тиазолидиндионом либо метформином, а также пациентам, которые уже получали комбинированную терапию препаратами тиазолидиндиона и метформина. Авандамет может быть использован в комбинации с производными сульфонилмочевины (трехкомпонентная комбинация). **Способ применения и дозы.** Режим дозирования подбирается и устанавливается индивидуально. **АВАНДИЯ:** 4 мг 1 раз в сутки. Через 6–8 недель доза может быть увеличена до 8 мг в сутки. **АВАНДАМЕТ:** 4 мг/1000 мг в сутки. Суточная доза комбинации может быть увеличена для поддержания индивидуального контроля над гликемией у пациента. Повышение дозы должно быть постепенным до максимальной суточной – 8 мг росиглитазона / 2000 мг метформина. Препараты можно принимать независимо от еды. Прием Авандамета во время или после еды уменьшает нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленные метформином. **Противопоказания. АВАНДИЯ / АВАНДАМЕТ:** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, сахарный диабет типа 1; сердечная недостаточность функциональных классов I-IV по NYHA; совместное применение с инсулином; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет. **АВАНДИЯ:** Умеренное или тяжелое нарушение функции печени. С осторожностью – тяжелая почечная недостаточность. **АВАНДАМЕТ:** Острые или хронические заболевания, приводящие к гипоксии тканей (например, сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок); печеночная недостаточность; алкоголизм, острая алкогольная интоксикация; диабетический кетоацидоз или диабетическая прекома; почечная недостаточность (при концентрации креатинина в сыворотке крови более 135 мкмоль/л у мужчин и более 100 мкмоль/л у женщин) и/или клиренс креатинина менее 70 мл/мин; острые состояния с риском развития почечной недостаточности (дегидратация, тяжелые инфекции, шок). ***Хирургические вмешательства.*** **АВАНДАМЕТ** необходимо отменять за 48 ч до плановой операции с общей анестезией и возобновлять не ранее чем через 48 ч после операции. ***Применение контрастных средств, содержащих йод.*** **АВАНДАМЕТ** следует отменять до контрастного рентгенологического исследования или во время него и возобновлять его прием не ранее 48 ч после процедуры – и только после подтверждения нормальной функции почек. **Особые указания.** ***Лактоацидоз.*** **АВАНДАМЕТ:** Редкое, но серьезное метаболическое осложнение, которое может возникнуть вследствие кумуляции метформина, преимущественно у больных с клинически значимым нарушением функции почек. ***Функция почек.*** **АВАНДАМЕТ:** Необходим регулярный мониторинг уровня креатинина сыворотки крови. ***Задержка жидкости и сердечная недостаточность.*** Тиазолидиндионы могут вызывать задержку жидкости, которая ухудшает течение хронической сердечной недостаточности. В очень редких случаях задержка жидкости может проявляться в виде быстрого и чрезмерного увеличения массы тела. Пациентов следует наблюдать на предмет развития симптомов, связанных с задержкой жидкости в организме. При ухудшении кардиологического статуса Авандиа или Авандамет следует отменить. Применение росиглитазона в составе тройной терапии ассоциируется с увеличением риска задержки жидкости и развития СН. Рекомендуются усиленное наблюдение и коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины при необходимости. ***Женщины пременопаузального возраста с отсутствием овуляции.*** Вследствие повышения чувствительности к инсулину лечение данными препаратами женщин в пременопаузе с ановуляцией и резистентностью к инсулину может привести к возобновлению овуляции. Такие пациентки могут забеременеть. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий.** При сочетанном применении с ингибиторами CYP2C8 (например, Гемфиброзилом) или индукторами фермента CYP2C8 (например, Рифампицином) необходимо проводить тщательный контроль уровня глюкозы в крови и изменять в случае необходимости дозу росиглитазона. При острой алкогольной интоксикации на фоне лечения комбинацией росиглитазон/метформин повышается риск развития лактоацидоза. Требуются более частый контроль гликемии и коррекция дозы по необходимости при сочетанном применении препаратов, влияющих на уровень гликемии, таких как глюкокортикостероиды, бета-2-агонисты, диуретики, ингибиторы АПФ. **Нежелательные явления.** Подробно – см. инструкцию по медицинскому применению препарата Авандия / Авандамет. **АВАНДИЯ / АВАНДАМЕТ:** Отеки; хроническая сердечная недостаточность; увеличение массы тела; переломы костей (большинство сообщений касалось переломов предплечья, кисти и стопы у женщин); анемия; гиперхолестеринемия, общий холестерин повышался одновременно с повышением концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), соотношение «холестерин / ЛПВП» оставалось неизменным; гипогликемия; ишемия миокарда; редко отмечались сообщения о нарушениях функции печени, сопровождающихся повышением концентраций печеночных ферментов, однако причинно-следственная связь между лечением росиглитазоном и дисфункцией печени не установлена; макулярный отек; запоры. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту врача. **Адрес производителя:** Glaxo Wellcome S.A., Avida de Extremadura, 3, 09400 Aranda de Duero Burgos, Spain / «Гласко Вэллком С.А.», Авида де Экстремадура, 3, 09400 Аранда де Дуэро, Бургос, Испания

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5
Бизнес-парк «Крылатские Холмы». Тел.: +7 (495) 777 89 00

gsk GlaxoSmithKline

СЖК активирует процессы глюконеогенеза, влияет на синтез липопротеидов в печени, приводя к повышенному образованию липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ), что сопровождается снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [23]. Длительное повышение уровня СЖК оказывает прямое повреждающее действие на β-клетки поджелудочной железы, снижая их секреторную способность (эффект "липотоксичности") [24].

В настоящее время достаточно хорошо изучена взаимосвязь ИР и гиперинсулинемии с нарушениями липидного обмена. По данным 3-го Национального исследования здоровья и питания (США), у 69 % пациентов с СД2 имеет место дислипидемия, ведущая к раннему развитию коронарного атеросклероза. По данным крупного исследования San Antonio Study, диабетическая дислипидемия характеризуется повышением уровня ТГ и снижением уровня ЛПВП. Причем существует достоверная корреляционная взаимосвязь между уровнем инсулина в сыворотке крови, степенью периферической ИР и уровнем ТГ [25, 26]. Хорошо известно, что повышение уровня ТГ происходит за счет повышения продукции ЛПОНП, а также нарушения их катаболизма в печени. Известно также, что нарушения липидного обмена в свою очередь влияют на выраженность ИР.

Крайне важно отметить, что, по данным многочисленных эпидемиологических и клинических исследований, гипертриглицеридемия является независимым фактором риска развития ИБС [21, 26]. В WHO Multinational Study убедительно показано, что уровень ТГ у больных СД2 имеет большую прогностическую значимость в отношении риска возникновения ИБС, чем уровень общего холестерина [28].

Таким образом, существует четкая взаимосвязь между липидным, углеводным метаболизмом и феноменом ИР. Нарушения липидного обмена при СД2 могут вызывать и/или усугублять ИР, а последняя в свою очередь может быть причиной возникновения и прогрессирования диабетической дислипидемии.

В настоящее время известно, что нарушение действия инсулина присутствует практически в 85–90 % случаев СД2 [29]. Однако, пока не возникнут дефекты в механизмах компенсаторного повышения секреции инсулина, нарушения регуляции углеводного обмена может не быть даже при выраженной ИР. При наличии резистентности тканей к инсулину β-клетки поджелудочной железы поддерживают нормогликемию путем компенсаторной гиперинсулинемии. Однако со временем их ресурсы, необходимые для преодоления ИР, истощаются. Вначале нарушается первая фаза секреции инсулина или пул немедленного реагирования в ответ на пищевую нагрузку, что характерно для нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ). При гибели более 50 % β-клеток и сохраняющейся ИР НТГ переходит в СД2.

Принципы рациональной терапии СД2

С учетом лежащего в основе СД2 двойного метаболического дефекта – ИР – и нарушения секреции инсулина β-клетками терапия данной патологии должна быть комплексной, патогенетически обоснованной и направленной на устранение обоих нарушений, а принимая во внимание значимость диабетической дислипидемии, – корректировать и липидный метаболизм.

В соответствии с вышеизложенным наиболее рациональным подходом к терапии СД2 становится коррекция ИР (как периферической, так и печеночной), что позволяет так же максимально сохранить функцию β-клеток, достичь эффективного долгосрочного гликемического контроля, коррекции дислипидемии с целью профилактики фатальных сердечно-сосудистых осложнений диабета.

В настоящее время разработан и опубликован пересмотренный Консенсус Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) по менеджменту гипергликемии при СД2, в котором с целью усиления терапевтического воздействия на ИР рекомендуется назначение метформина уже на этапе установления диагноза СД2 [30]. Метформин является сегодня единственным пероральным сахароснижающим препаратом, уменьшающим продукцию глюкозы печенью, которая у пациентов с СД2 повышена в среднем в 2 раза. Помимо этого доказано его воздействие на базальную и стимулированную секрецию инсулина, а также способность повышать чувствительность тканей к инсулину за счет увеличения количества рецепторов на мембранах клеток и увеличения потребления глюкозы, преимущественно в жировой и мышечной тканях [31, 32]. Внутриклеточно метформин усиливает утилизацию глюкозы путем анаэробного гликолиза. Важно отметить, что он влияет не только на уровень гликемии натощак, но и на постпрандиальные пики гликемии без риска развития гипогликемических состояний, что особенно важно при профилактике сердечно-сосудистых осложнений СД2. Кардиопротективный эффект препарата объясняется и его способностью снижать риск тромбообразования за счет снижения уровня ингибитора активатора плазминогена 1, фактора Виллебранда и угнетения агрегации тромбоцитов [33, 34]. Метформин снижает уровень СЖК и их окисление в тканях, уровни общего холестерина, ТГ, ЛПОНП и ЛПНП, что также положительно влияет на сердечно-сосудистую систему [35]. Кроме того, метформин обладает слабым анорексигенным действием, что приводит к снижению массы жировой ткани, особенно висцерального жира. Все это делает метформин единственным препаратом, способным снижать частоту сердечно-сосудистых осложнений СД2 независимо от его влияния на контроль гликемии.

При неудовлетворительном гликемическом контроле на фоне приема метформина в течение 3 месяцев, по рекомендациям Консенсуса по менеджменту СД2, необходимо усиление терапии путем присоединения препаратов 2-го ряда. Из их числа наравне с такими известными лекарственными средствами, как инсулин и препараты сульфонилмочевины, рекомендуется активное использование относительно новых средств – тиазолидиндионов (глитазонов).

С учетом особенностей патогенеза и течения СД2 наиболее предпочтительной является именно комбинация метформина с тиазолидиндионами, т. к. метформин повышает чувствительность к инсулину преимущественно на уровне печени, а глитазоны – в первую очередь на уровне мышечной и жировой ткани. Добавление к терапии метформином росиглитазона позволяет усилить воздействие на ИР и улучшить функцию β-клеток. Это положительно сказывается на показателях углеводного обмена.

Росиглитазона малеат (Авандия) является современным эффективным препаратом из группы глитазонов, в отношении которого имеется большой опыт клинического применения. Он действует на уровне специфических ядерных γ-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR-γ). Они находятся в основном в ядрах клеток жировой и мышечной ткани, а также клеток толстого кишечника, эндотелия и в меньшей степени – печени и почек [36]. Активация PPAR-γ повышает чувствительность к инсулину через увеличение экспрессии многочисленных генов, кодирующих протеины, отвечающие за метаболизм глюкозы и СЖК, а также участвующие в контроле микроциркуляции, свертывающей системы и воспалительного ответа организма [37]. Уменьшение ИР происходит за счет увеличения количества транспортеров глюкозы (GLUT-1, GLUT-4) и улучшения условий утилизации глюкозы тканями, снижения уровней СЖК и ТГ в крови, а также усиления действия инсулина пептида, подавления продукции глюкозы печенью, снижения уровня ФНО-α и ремоделирования жировой ткани. В результате чувствительность к инсулину повышается на уровне мышечной, жировой тканей, а также печени.

Снижение уровня СЖК в крови достигается путем повышения экспрессии генов, что в свою очередь также ведет к усилению поглощения глюкозы мышечной и жировой тканями и снижению глюконеогенеза в печени. Следует отметить, что улучшение утилизации глюкозы связано не только с нормализацией уровня СЖК в плазме крови, но и с прямым воздействием агонистов PPAR-γ на процессы передачи инсулинового сигнала [38].

Показано, что глитазоны не только воздействуют на ИР, но и усиливают физиологическое действие эндогенного инсулина, устраняя при этом патологическую гиперинсулинемию. Кроме того, в экспериментальных работах доказано протективное действие росиглитазона на β-клетки, что может быть связано не только со снижением липотоксичности СЖК, но и с непосредственным воздействием тиазолидиндионов на процессы их апоптоза и пролиферации [40]. Эффекты глитазонов в отношении сосудистых осложнений диабета отражены в *таблице*.

Важно отметить влияние тиазолидиндионов на динамику массы жировой ткани. Несмотря на незначительное увеличение массы тела на фоне приема росиглитазона, во многих исследованиях четко продемонстрировано уменьшение объема висцеральной жировой ткани до 10 % [42]. В настоящее время убедительно продемонстрировано влияние препаратов из группы глитазонов на дифференцировку преадипоцитов в адипоциты, обладающие большим количеством инсулиновых рецепторов и транспортеров глюкозы, что положительно влияет на углеводный и липидный обмены, а также на процессы атерогенеза [42].

Таким образом, глитазоны являются уникальными препаратами, обеспечивающими комплексное воздействие на все метаболические нарушения, присутствующие при СД2.

Для улучшения качества жизни пациентов с СД2 и более быстрой компенсации углеводного обмена разработаны фиксированные низкодозовые комбинации противодиабетических средств. Одним из таких лекарственных средств является комбинированный препарат росиглитазона и метформина – Авандамет (GlaxoSmithKline, Великобритания). Его применение позволяет более быстро добиваться хорошего гликемического контроля, снижать риск развития побочных эффектов каждого из компонентов, а также обеспечивает высокую приверженность пациентов к соблюдению режима терапии.

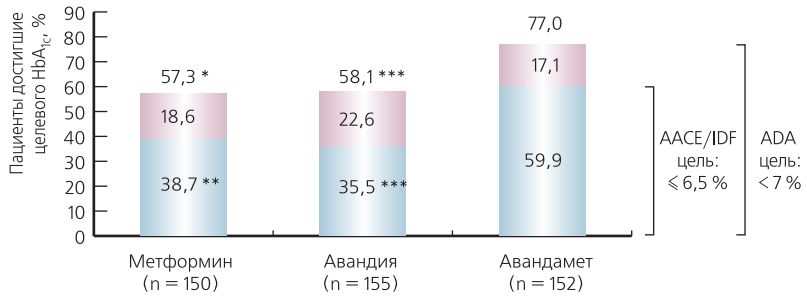
Клинические исследования Авандамета

Эффективность и безопасность низкодозового комбинированного препарата Авандамет по сравнению с монотерапией метформином или росиглитазоном у больных СД2 с неудовлетворительным гликемическим контролем оценивались в исследовании Rosenstock J. и соавт. [43]. В исследовании приняли участие пациенты, исходно не получавшие терапию сахароснижающими препаратами, с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 7,5–11 % и гликемией натощак до 15 ммоль/л. Общая продолжительность исследования составляла 32 недели. Вошедшие в исследование 468 больных были рандомизированы в три группы, получавшие, соответственно, Авандамет, Авандию (росиглитазона малеат) и метформин. Начальная доза Авандамета составила 2 мг росиглитазона/500 мг метформина, Авандии –

Таблица **Влияние глитазонов на факторы риска развития сосудистых осложнений диабета [41]**

Факторы риска	Эффект
Гипергликемия	Снижение показателей гликемии и уровня гликированного гемоглобина
Дислипидемия	Снижение уровней ТГ и ЛПОНП, повышение уровня ЛПВП
Артериальная гипертензия	Снижение артериального давления
Эндотелиальное воспаление	Снижение уровней С-реактивного белка, фибриногена, ФНО-α и матриксной металлопротеиназы-9
Повышение риска тромбоза	Снижение уровня ингибитора активатора плазминогена типа 1 и агрегации тромбоцитов

Рис. 1. **Влияние Авандамета, Авандии и метформина на уровень гликированного гемоглобина** [43]



* p < 0,001 против Авандамета
** p = 0,0001 против Авандамета
*** p < 0,0001 против Авандамета

4 мг, метформина – 500 мг с постепенной титрацией дозы для достижения цели: средней суточной гликемии 6,1 ммоль/л. Окончательные средние дозы были следующими: Авандамет 7,2 мг/1799 мг, Авандия – 7,7, метформин – 1847,0 мг. Пациенты с гликемией натощак более 13,3 ммоль/л после окончания титрации были исключены из исследования. Исследование завершили 88 % больных из группы Авандамета, 86 % лечившихся Авандией и 80 % – метформином.

Через 32 недели терапии уровень HbA_{1c} на фоне приема Авандамета снизился на 2,3 % (с 8,9 до 6,6 %), в группе Авандии – на 1,6 % (p < 0,0001) и в группе метформина на 1,8 % (p = 0,0008). При этом 77 % больных, получавших Авандамет, достигли уровня HbA_{1c} ⩽ 7,0 % против 58,1 % в группе Авандии (p < 0,0001) и 57,3 % в группе метформина (p < 0,001; *рис. 1*). Важно отметить, что снижение уровня HbA_{1c} и гликемии натощак наблюдалось уже через 4 недели лечения и оставалось стабильным на протяжении всего периода наблюдения. Средняя величина снижения гликемии натощак в группе Авандамета составила 4,1 ммоль/л по сравнению с 2,6 и 2,8 ммоль/л в группах Авандии и метформина соответственно (p < 0,0001). Уровня гликемии натощак 6,1 ммоль/л достигли 38,8 % пациентов, принимавших Авандамет, 20 % – Авандию (p < 0,0001) и 15,3 % – метформин (p < 0,0001). Помимо этого увеличение чувствительности к инсулину, определенное с помощью индекса HOMA, также было более выраженным в группе приема Авандамета – 61,7 % по сравнению с 36,1 % на фоне лечения Авандией (p = 0,010) и 35,9 % – при применении метформина (p = 0,02).

Число больных, отмечавших эпизоды гипогликемии на фоне сахароснижающей терапии, было схожим в трех группах: 12 % пациентов отмечали гипогликемии на фоне приема Авандамета, 8 и 9 % соответственно при лечении Авандией и метформином.

На основании результатов рассмотренного исследования можно сделать заключение, что терапия СД2 препаратом Авандамет позволяет большему числу больных достичь целевых уровней HbA_{1c} и гликемии натощак по сравнению с монотерапией росиглитазоном или метформином [43].

Особый интерес представляют результаты другого исследования, проведенного той же группой ученых [44]. Ими была изучена эффективность низкодозовой фиксированной комбинации росиглитазона и метформина (Авандамет) у пациентов с СД2 с неудовлетворительным гликемическим контролем. В клинической практике такие больные, как правило, переводятся на терапию инсулином либо получают максимальные дозы препаратов сульфонилмочевины. В исследование были включены 190 пациентов с впервые выявленным СД2 либо с ранее установленным диагнозом СД2, не получавших сахароснижающих препаратов, с уровнем HbA_{1c} выше 11 % и гликемией натощак выше 15 ммоль/л. Средняя длительность СД2 на момент включения в исследования составляла 4,1 года, индекс массы тела – 32,5 кг/м². Стартовая доза Авандамета составляла 4 мг/1000 мг (росиглитазон/метформин) с последующей титрацией с шагом 2 мг/500 мг и интервалом 4 недели до 8 мг/2000 мг или максимально переносимой дозы. Пациенты, не достигшие уровня гликемии натощак ниже 13,3 ммоль/л че-

Рис. 2. **Эффективность терапии Авандаметом по сравнению с комбинированной терапией препаратами сульфонилмочевины и метформином** [45]

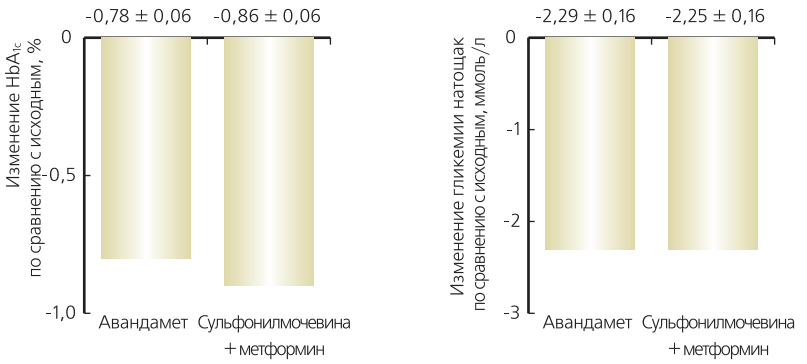
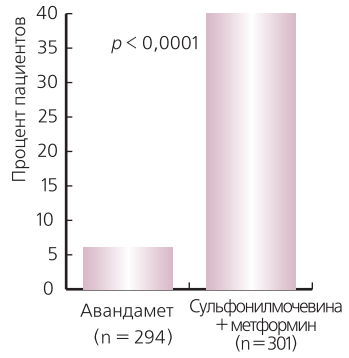


Рис. 3. **Частота развития гипогликемии при применении Авандамета и комбинации препарата сульфонимочевины с метформином** [45]



рез 4 недели терапии, были исключены из исследования (8,4 %). Следует отметить, что у 1,6 % пациентов необходимый терапевтический эффект не был достигнут вследствие низкой комплаентности. Исследование завершили 78 % больных.

Через 24 недели терапии Авандаметом в средней суточной дозе 7,6 мг/1910 мг отмечено снижение уровня HbA_{1c} на 4 % (с 11,8 до 7,8 %, $p < 0,0001$) и гликемии натощак на 7,7 ммоль/л (с 16,9 до 9,2 ммоль/л, $p < 0,0001$). Важно отметить, что уже через 4 недели лечения Авандаметом в дозе 4 мг/1000 мг отмечено снижение гликемии натощак на 5,2 ммоль/л. Несмотря на изначально высокий уровень HbA_{1c}, 44 % больных все же достигли его целевых значений $\leqslant$ 7,0 %, а 33 % $\leqslant$ 6,5 %. Кроме того, через 24 недели терапии Авандаметом отмечали достоверное увеличение индекса HOMA на 68 % ($p < 0,0001$). Также наблюдалось статистически значимое улучшение показателей липидного спектра: увеличение уровня ЛПВП на 4,4 % и снижение уровня ЛПНП на 0,7 %, ТГ на 13,4 % и общего холестерина на 3,7 %.

Терапия Авандаметом хорошо переносилась, количество побочных явлений легкой и умеренной степени тяжести было незначительным, и они, по мнению исследователей, не были связаны с применяемым препаратом. За 24 недели наблюдения отеки зарегистрированы у 3 % пациентов. Эпизоды гипогликемии в процессе титрации дозы зарегистрированы у 2 % больных, все они были нетяжелыми. Таким образом, на фоне приема Авандамета около половины пациентов достигли целевых показателей HbA_{1c} $\leqslant$ 7,0 % в течение непродолжительного периода времени (4 недели) с незначительным количеством эпизодов гипогликемий (2 % пациентов). Назначение препарата Авандамет некоторым больным СД2 с неудовлетворительным гликемическим контролем может стать хорошей альтернативой инсулинотерапии.

Не менее интересны результаты завершившегося в 2007 г. крупномасштабного международного двойного слепого сравнительного исследования по оценке эффективности терапии препаратом Авандамет и препаратами сульфонилмочевины (глибенкламид или гликлазид) в сочетании с метформином. В исследовании приняли участие 818 пациентов с СД2, получающих терапию метформином в средней дозе 2 мг/сут, с уровнем HbA_{1c} $\leqslant$ 7,0 %. Исследование продолжалось в течение 52 недель. В группу Авандамета вошли 294 пациента, а в группу, получавшую терапию препаратами сульфонилмочевины и метформином, – 302 человека. Начальная доза Авандамета составила 4 мг/2 г, глибенкламида 5 мг, гликлазида 80 мг, метформина 2 г с постепенной титрацией дозы до максимально рекомендованных в течение первых 12 недель терапии, в дальнейшем дозы препаратов не менялись.

В результате 52-недельной терапии Авандаметом достигнуто снижение уровня HbA_{1c}, сопоставимое с таковым при применении комбинации препарата сульфонилмочевины и метформина (-0,78 против -0,86 %, $p > 0,05$; *рис. 2*).

В исследовании было продемонстрировано статистически значимое положительное влияние терапии Авандаметом на функциональное состояние β-клеток, о чем свидетельствовало снижение отношения проинсулин/инсулин в сыворотке крови на фоне лечения. Известно, что улучшение функционирования β-клеток происходит вследствие торможения процессов апоптоза, а также в результате ослабления глюкозо- и липотоксичности. Некоторые показатели липидного обмена (уровни ЛПВП, ЛПНП, общего холестерина) в группе терапии Авандаметом повысились, но уровни ТГ и СЖК достоверно снизились. У больных, получавших препараты сульфонилмочевины и метформин, уровни ЛПНП и общего холестерина незначительно уменьшились, уровень ЛПВП повысился, а уровни ТГ и СЖК остались без изменений.

Частота эпизодов гипогликемии при лечении Авандаметом была достоверно ниже, чем в группе препаратов сульфонилмочевины и метформина (*рис. 3*), а частота других побочных реакций в группах была сопоставимой.

Таким образом, препарат Авандамет (низкодозовая фиксированная комбинация росиглитазона и метформина) является высокоэффективным средством терапии второй линии медикаментозного лечения СД2 у больных с недостаточной эффективностью монотерапии метформином в максимально переносимой дозе. Главными преимуществами применения Авандамета у пациентов с СД2 являются комплексное воздействие на ведущее звено патогенеза СД2 – ИР, повышение качества жизни больных и их приверженности проводимому лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. *King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998;1414–31.*
2. *Hara K, Boutin P, Mori Y, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the japanese population. Diabetes 2002;51:536–40.*
3. *Haschimi KE, Lehnert H. Leptin Resistance –or why leptin fails to work in obesity. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2003;111:2–7.*
4. *Аметов А.С. Инсулиносекреция и инсулинорезистентность: две стороны одной медали // Проблемы эндокринологии. 2002. Т. 48. № 3. С. 31–36.*
5. *Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Учебное пособие. М., 2003. С. 7–62.*
6. *Ferranini E. Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin dependent diabetes mellitus:problems and prospects. Endocrine Rev 1998;19:477–90.*
7. *Kasuga M. Insulin resistance and pancreatic β-cell failure. J Clin Invest 2006;116(7):1756–60.*
8. *Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ. 2001. № 2. С. 56–60.*
9. *Beck-Nielsen H. General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). Drugs 1999;58:5–7.*
10. *Reaven G.M. Role on insulin resistance in human diseases. Diabetes 1998;37:1595–606.*
11. *Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resi-*

stance. J Clin Invest 2000;106:171–76.

12. Carpenter J-L. Insulin-Induced and constitutive internalization of the insulin receptor. Hormone Research 1992;38:13–18.
13. Clauser E, Leconte I, Auzan C. Molecular basis of Insulin Resistence. Hormone Research 1992,38:5–12.
14. Couter C, Delarue J, Constans T. Age-related Insulin Resistance: a review. Hormone Research 1992;38:46–50.
15. Taylor SI, Moller DE. Mutations of the insulin receptor gene, In: Insulin resistance; Ed. D.E. Moller, N.Y. Wiley 1993:83–123.
16. Pontiroli A, Carpa F, Veglia F. Genetic contribution of polymorphism of the GLUT 1 and GLUT 4 genes to the susceptibility to the type 2 diabetes mellitus in different population. Acta Diabetol 1996;33:193–97.
17. Krentz AJ. Insulin resistance. Brit Med J 1996;313:1385–89.
18. Reaven GM. Role on insulin resistance in human diseases. Diabetes 1998;37:1595–606.
19. DeFronzo RA. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. Diabetes 1988;37:667–87.
20. Smith T. Crowth hormone –induced insulin resistance: role of the insulin receptor, IRS 1, GLUT 1, GLUT 4. Am J Physiol 1997;272:1071–79.
21. Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. 2004. № 1. С. 10–16.
22. Bergman R. Non-esterifed fatty acids and the liver: why is insulin secreted into the portal vein? Diabetologia 2000;43:946–53.
23. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М., 2004. С. 44–84.
24. Boden G. Shulman Gl. Free acids in obesity and type 2 diabetes: defining their rile in the development of insulin resistence and β-cell dysfunction. Eur J Clin Invest 2002;32(Suppl. 3):14–23.
25. Haffner S. Insulin and Blood Pressure in the San Antonio Heart Study: A Review. Cardiovascular Rjsk Factors 1993;1:18–27.
26. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A_{1c} with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigationintro cancer in Norfolc. Ann Intern Med 2004:413–20.
27. Чазова Л.С. Калинина А.М., Маркова Е.В. и др. Сахарный диабет: распространенность, связь с факторами риска ИБС, прогностическое значение // Терапевтический архив. 1989. № 3. С. 15–18.
28. Keen H. WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. (WHO MSVDD). Diabetologia 2001;44(Suppl. 2):87–88.
29. Haffner SM, Howard G, Mayer E, et al. Insulin sensivityand acute insulin response in African-Americans, non-Hispanic whites, and Hispanics with NIDDM: the Insulin Resistence A theroscle-rosis Study. Diabetes 1997;46:63–69.
30. Nathan DM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy (ADA-EASD). Diabetologia 2008;51:8–11.
31. Старостина Е. Бигуаниды: второе рождение // Новый медицинский журнал. 1998. № 1. С. 3–8.
32. Stumvoll M, Nurhjhan N, et al Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995;333:550–54.
33. Charlies MA, Morange P, Eschwege E. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese non-diabetic subjects: the BIGPRO1 Study. Diabetes Care 1998,21:1697–72.
34. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insuline resistance, risk factors for cardiovascular disease and plasminogen activator ingibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. Diabetes Care 1993;16:621–29.
35. DeFronzo R, Goodman A, Multicenter Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995;333:541.
36. Hsueh WA, Jackson S, Law RE. Controle of vascular cell proliferation and migration by PPAR-gamma: a new approach to the macrovascular complications of diabetes. Diabetes Care 2001;24:392–97.
37. Зилов А.В., Терехова А.Л. Тиазолидиндионы – клиническая эффективность, безопасность, роль и варианты применения в клинической практике // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. 2007. № 3. С. 42–46.
38. Kim YB, Ciardi TP, Kong A. Troglitazone but not metformin restores insulin-stimulated phosphoinositide 3 –kinase activity and increases p 110b protein levels in skeletal muscule of type 2 diabetic subjects. Diabetes 2002;2:51.
39. Ovalle F, Bell DS. Clinical evidence of thiazolidindionediones –induced improvement of pancreatic cell function in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2002;4:56–59.
40. Клебанова Е.М., Балаболкин М.И. Значение и место Авандии в комплексной терапии больных сахарным диабетом 2 типа // РМЖ. 2006. Т. 14. № 15.
41. Carey DG, Cowin GJ, Galloway G. Sensitivity effect of rosiglinazone on insulin and body fat composition in type diabetic patients. Obes Res 2002;10:1008–15.
42. Rosen ED, Spiegelman BM. Molecular regulation of adipogenesis. Ann Rev Dev Biol 2000;16:145–71.
43. Rosenstock J, et al. Treatment with fixed-dose combination therapy compared with monotherapy. Diabetes Obes Metab 2006;8:650–60.
44. Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, et al. Improvement in glycaemic control with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy in patients with type 2 diabetes with very poor glycaemic control. Obes Metab 2006;8:643–49.
45. Hamann A, Garcia-Puig J, Paul G, Donaldson J, Stewart M. Comparison of fixed-dose rosiglitazone/metformin combination therapy with sulphonylurea plus metformin in overweight individuals with Type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2008;116(1):6–13.